

Dissertação: Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

**VIGILÂNCIA ATIVA NO CANCRO DA PRÓSTATA – O
ESTADO DA ARTE**

Luís Carlos Carvalho de Sousa*

*Aluno do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, UP

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

mim10119@icbas.up.pt

Orientador:

Dr. Frederico João Tavares Teves

Categoria: Especialista em Urologia; Assistente Hospitalar

Afiliação: Centro Hospitalar do Porto

Porto, 2016

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Frederico Teves, o meu agradecimento pela sugestão do tema e por ter aceite a orientação da elaboração desta dissertação.

À minha família, pelo suporte e apoio que sempre me deram neste percurso, e sem os quais não teria chegado a este ponto.

Aos meus amigos, pela vossa presença nos bons e nos maus momentos, pela vossa ajuda e conselhos e pela boa disposição. A vossa incondicional amizade fez a diferença.

Um eterno obrigado!

Lista de Abreviaturas

CaP – Cancro da Próstata

PSA – Antígeno específico da próstata

EUA – Estados Unidos da América

TR - Toque retal

VA – Vigilância Ativa

dPSA – Densidade do PSA

EAU - *European Association of Urology*

NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*

CCO - *Cancer Care Ontario*

ASCO - *American Society of Clinical Oncology*

IMC – Índice de massa corporal

FR – Fatores de risco

%PSAI - Razão PSA livre/PSA total

vPSA - Velocidade do PSA

PSADT - Tempo de duplicação do PSA

PHI - *Prostate Health Index*

RMN – Ressonância magnética nuclear

RMNdw – RMN ponderada em difusão

RMNmp – RMN multiparamétrica

VPN – Valor preditivo negativo

PCA3 - gene 3 do cancro da próstata

EPS – *Expressed prostatic secretion*

PSAVrc –Contagem de risco da vPSA

Índice

Resumo	1
Abstract.....	2
1. Introdução.....	3
1.1 Epidemiologia do Cancro da Próstata	3
1.2 História natural do Cancro da Próstata.....	3
1.3 Abordagem conservadora – a Vigilância Ativa	4
2. Objetivos	5
3. Métodos.....	5
4. Seleção dos candidatos a Vigilância Ativa – estratificação do risco de progressão tumoral	5
4.1 Definição de risco do Cancro da Próstata.....	6
4.2 Critérios de seleção para Vigilância Ativa.....	6
a. Parâmetros clínicos	8
b. Fatores bioquímicos	10
c. Fatores histopatológicos.....	11
d. Fatores imagiológicos.....	13
e. Fatores genéticos/genómicos	14
5. Seguimento em Vigilância Ativa – protocolos e definição de progressão	16
5.1 Definição de progressão.....	16
5.2 Protocolos de seguimento	17
a. Parâmetros clínicos	18
b. Fatores bioquímicos	18
c. Biópsia prostática	20
d. Exames de imagem	20
e. Fatores genéticos/genómicos	20
6. Impacto da Vigilância Ativa na resposta terapêutica e sobrevida – outcomes.....	21
Conclusão	22
Referências bibliográficas	22
Anexos.....	26
Anexo I – Sumário das recomendações para critérios de inclusão e seguimento em Vigilância Ativa	27

Vigilância Ativa no Cancro da Próstata – o Estado da Arte

Resumo

O cancro da próstata é a segunda neoplasia mais frequente nos homens, a nível mundial. A sua incidência aumenta com a idade, sendo um diagnóstico raro antes da quinta década de vida. Verifica-se uma grande disparidade entre incidência e mortalidade, o que se deve à deteção em estadios precoces aliada ao seu comportamento indolente.

Apesar da maioria destes tumores serem pequenos, de baixo grau e não invasivos, podem progredir para formas mais agressivas. Esta dificuldade em prever o comportamento tumoral é uma das razões pelas quais muitos clínicos recomendam terapêutica definitiva mesmo em pequenos tumores. Contudo, estes procedimentos apresentam um risco importante de complicações, nomeadamente incontinência urinária e disfunção erétil, tornando-se fundamental distinguir doentes com neoplasias clinicamente pouco significativas daqueles com formas mais agressivas, de modo a evitar complicações nos primeiros e a assegurar o tratamento definitivo dos segundos.

Nesse sentido, a Vigilância Ativa surge como alternativa ao tratamento radical imediato. Trata-se duma estratégia conservadora, com intuito curativo, que consiste em reavaliações periódicas de doentes com neoplasias de baixo risco, através do PSA, toque retal e biópsia prostática. Assim, aqueles nos quais é detetada progressão podem ser propostos para terapêutica definitiva, enquanto os restantes permanecem em vigilância, evitando-se intervenções desnecessárias. Há ainda vários aspetos sobre a Vigilância Ativa que permanecem controversos, levantando-se questões relativamente aos critérios para seleção e estratificação do risco de progressão tumoral dos potenciais candidatos, à definição de progressão e até aos protocolos de vigilância.

O consenso relativamente aos critérios de inclusão e seguimento em Vigilância Ativa é a exceção, sendo a regra a heterogeneidade nos protocolos adotados por diversas instituições. Continua a ser necessária evidência mais sólida sobre a qual basear as decisões para a seleção e indicação para tratamento no cancro da próstata de baixo risco, sendo este um tema de intensa investigação na atualidade.

Palavras-chave: cancro da próstata, vigilância ativa, estratificação de risco, critérios de seleção, progressão tumoral, PSA, marcadores urinários.

Abstract

Prostate cancer is the second most common cancer in men worldwide. Its incidence increases with age, and its diagnosis is rare before the fifth decade of life. There is a great disparity between the incidence and mortality, which is due to detection at early stages coupled with its indolent behavior.

Although most of these tumors are small, low-grade and non-invasive, there is potential for progression to more aggressive forms. This difficulty in predicting tumor behavior is one of the reasons why many clinicians recommend definitive treatment even for small tumors. However, these procedures present a significant risk of complications, namely urinary incontinence and erectile dysfunction. Thus, it is critical to distinguish between patients with clinically insignificant cancers and those with more aggressive forms in order to avoid complications in the former and ensuring the definitive treatment in the latter.

To this end, Active Surveillance emerges as an alternative to immediate radical treatment. It is a conservative strategy with curative intent, consisting of periodic reassessments of patients with low-risk prostate cancer through PSA, digital rectal examination and prostate biopsy. Thus, patients in whom progression is detected can be proposed for definitive therapy, while the others remain under surveillance, therefore avoiding unnecessary interventions. There are still various aspects of active surveillance that remain controversial, rising questions about the criteria for selection and risk of progression of potential candidates for this approach, the definition of tumor progression and even the surveillance protocols.

The consensus on the inclusion criteria and follow-up during active surveillance is the exception, the rule being the heterogeneity in protocols adopted by various institutions. Stronger evidence on which to base decisions for the selection and indication for treatment in low-risk prostate cancer is still needed, which is currently a topic of intense research.

Keywords: *prostate cancer, active surveillance, risk stratification, selection criteria, tumor progression, PSA, urinary markers.*

1. Introdução

1.1 Epidemiologia do Cancro da Próstata

O cancro da próstata (CaP) é a segunda neoplasia mais frequente no homem a nível mundial, com 899,000 novos casos estimados em 2008, e a sexta principal causa de morte por cancro, com uma estimativa de 258,000 mortes nesse mesmo ano⁽¹⁾. É também a neoplasia mais frequente em homens com idade >70 anos na Europa⁽²⁾, com estudos de prevalência em autópsias a 6024 indivíduos demonstrando taxas de 21,3-50,5% em homens na sétima década de vida⁽³⁾. Nesse sentido, outro estudo revela que 42% dos homens americanos com >50 anos apresentam CaP assintomático, embora apenas 17% sejam diagnosticados ao longo da vida⁽⁴⁾.

A taxa de incidência de CaP é mais elevada nos países mais desenvolvidos, sobretudo na América do Norte, norte e oeste da Europa, e Oceania. Por outro lado, a taxa de mortalidade é mais elevada nas regiões em desenvolvimento (América do Sul, Caraíbas e África subsariana)⁽¹⁾. A sua incidência tem vindo a aumentar nos países do sul e do leste da Europa⁽⁵⁾. A causa mais provável para a variabilidade nas taxas de incidência entre países são diferenças nas práticas de diagnóstico do CaP⁽¹⁾.

No sentido contrário, a sobrevida relativa a 5 anos aumentou nos últimos 10 anos para 83.4% até 2007⁽⁶⁾.

1.2 História natural do Cancro da Próstata

Na maioria dos casos, o CaP progride de forma indolente, caracterizando-se por um longo período de latência entre diagnóstico e apresentação clínica⁽⁷⁾. A sua indolência é também demonstrada pela grande disparidade verificada entre incidência e mortalidade tumorais⁽⁷⁾ (por cada 6 novos casos diagnosticados anualmente, há uma morte atribuível ao CaP⁽⁴⁾), e por tempos de duplicação tumoral na ordem dos 2-4 anos⁽⁴⁾.

A ampla utilização do doseamento do antígeno específico da próstata (PSA) como método de rastreio, aliada ao aumento do número de fragmentos (*cores*) obtidos por biópsia prostática, têm contribuído para o diagnóstico do CaP em estadios cada vez mais precoces^(1, 8, 9), resultando num sobrediagnóstico (*overdiagnosis*), isto é, a deteção de tumores indolentes que nunca seriam diagnosticados ao longo da vida do doente se o rastreio pelo PSA não fosse utilizado^(1, 4, 7). Desde modo, tem-se verificado um aumento da incidência de CaP bem diferenciado e localizado⁽⁸⁾, estimando-se que correspondam a 23-42% dos casos diagnosticados nos Estados Unidos da América (EUA) e na Europa⁽¹⁾. O PSA contribui também para um aumento do diagnóstico de

Vigilância Ativa no Cancro da Próstata – o Estado da Arte

CaP em 81% quando comparado com o toque retal (TR) usado isoladamente⁽¹⁾, com o rastreio a demonstrar um efeito benéfico sobre a mortalidade atribuível a esta neoplasia (reduções de 21-30%)⁽¹⁰⁾.

Ainda assim, o comportamento do CaP é, por vezes, de difícil previsão, o que se traduz por taxas de progressão tumoral muito variáveis em doentes com tumores clínicos e histopatologicamente semelhantes⁽⁴⁾, com estudos a revelarem taxas de reclassificação de 10-30% para tumores de baixo risco⁽¹¹⁾.

1.3 Abordagem conservadora – a Vigilância Ativa

Dado que muitos dos doentes com CaP localizado não beneficiam de tratamento definitivo aquando do diagnóstico⁽²⁾, torna-se importante identificar os tumores com elevado risco de progressão, sujeitando-os de imediato a terapêutica definitiva com intuito curativo, e separá-los dos casos de baixo risco. Estes beneficiariam mais de uma estratégia conservadora na qual é deferida a intervenção terapêutica até o CaP manifestar características de suficiente agressividade para motivar tratamento definitivo, evitando-se assim o sobretratamento (*overtreatment*), isto é, complicações e efeitos adversos destas intervenções⁽⁴⁾. Estas incluem, sobretudo, complicações das funções urinária e sexual, as quais podem ser significativas e prolongadas⁽⁹⁾.

Dentro das estratégias de deferimento terapêutico do CaP, contam-se a Vigilância Ativa (VA) e a Vigilância Expectante (*watchful waiting*). A última contrasta com a VA pelo facto de ter um intuito paliativo, dirigindo-se a doentes com esperança de vida reduzida (<10 anos), nos quais a intervenção é motivada pela progressão tumoral e pelo desenvolvimento de sintomas associados à evolução do CaP para formas localmente avançadas/metastizadas, nomeadamente através de terapêuticas hormonais^(2, 7). Contudo, esta estratégia não será abordada no âmbito desta dissertação.

Assim, a VA surge como alternativa ao tratamento definitivo imediato para o CaP localizado de baixo risco. Trata-se duma estratégia com intuito curativo que consiste em reavaliações periódicas (segundo um esquema predefinido) através do PSA, TR e biópsias prostáticas seriadas (opcionalmente, RMN)^(2, 4, 12, 13). Assenta no pressuposto de ser possível determinar com algum grau de segurança o risco de progressão do tumor a cada avaliação, distinguindo tumores clinicamente insignificantes dos clinicamente mais agressivos enquanto estes se encontram num estadió potencialmente curável. Ao comparar os riscos e benefícios do seguimento *versus* intervenção a cada avaliação, permite adiar a realização de tratamento

Vigilância Ativa no Cancro da Próstata – o Estado da Arte

definitivo, propondo-o apenas aos doentes nos quais é detetada progressão, enquanto os restantes permanecem em vigilância, com o objetivo de minimizar as complicações do tratamento sem comprometer a sobrevida do doente^(2, 4, 14).

Contudo, ao adiar a realização do tratamento definitivo, surge o risco da VA poder condicionar a eficácia da terapêutica ou implicar a necessidade de técnicas mais agressivas para conseguir resultados idênticos aos do tratamento definitivo imediato⁽⁴⁾.

2. Objetivos

Permanecem incertos os critérios mais adequados para a seleção, seguimento e indicação para tratamento dos potenciais candidatos a VA, sendo estes tema de grande controvérsia atualmente e alvo de múltiplas investigações em curso. Além disso, só agora começaram a surgir resultados a longo prazo relativamente a esta estratégia, que continua a ser pouco utilizada⁽¹⁵⁾. Assim, a elaboração desta dissertação tem por objetivo a revisão dos dados mais recentes da literatura relativamente à utilização da VA como estratégia de tratamento do CaP localizado de risco reduzido.

3. Métodos

O levantamento bibliográfico foi realizado através da pesquisa de informação pertinente na base de dados PubMed, usando como critérios de pesquisa publicações com até 5 anos escolhidas por título, resumo e palavras-chave. O desenvolvimento desta dissertação passou pela pesquisa e colheita de dados publicados na literatura científica internacional, leitura crítica e interpretação da informação recolhida e posterior elaboração de um artigo de revisão bibliográfica devidamente estruturado e apoiado na evidência.

4. Seleção dos candidatos a Vigilância Ativa – estratificação do risco de progressão tumoral

Permanece controversa a definição dos critérios mais adequados para a seleção dos candidatos a uma estratégia de VA. Esta controvérsia está relacionada com a estratificação do risco de progressão tumoral, cuja definição assume formas

muito diferentes nos vários trabalhos publicados, sobretudo no que diz respeito aos parâmetros que definem CaP de baixo risco^(4, 9, 10). A percentagem de homens com CaP candidatos a VA é influenciada largamente pelos critérios de seleção usados e pelas características globais da doença na população⁽⁹⁾, com a elegibilidade a poder variar entre 4-82%⁽¹⁶⁾.

4.1 Definição de risco do Cancro da Próstata

Na maioria dos casos encontrados na literatura, os critérios para CaP indolente derivaram da definição de Epstein, criada em 1994 e atualizada em 2004^(7, 9), a qual considera para este nível de risco os tumores estadio T1 (tumor clinicamente inaparente, não palpável e não detetável em exames de imagem⁽²⁾), sem deteção de padrão de Gleason>3 na biópsia (com obtenção, no mínimo, de 6 fragmentos), e um dos seguintes conjuntos de características: (1) densidade de PSA (dPSA)≤0,1ng/ml/g e ≤2 fragmentos positivos com até 50% de envolvimento tumoral ou (2) dPSA≤0,15ng/ml/g e <3mm de espessura tumoral num máximo de 1 fragmento positivo⁽⁹⁾.

Outros protocolos suportam os seus critérios de seleção com base na definição de risco de D'Amico, a qual classifica como baixo o risco de tumores cT1-T2a, com PSA≤10ng/ml e Gleason≤6⁽²⁾. Segundo dados americanos, 36% dos homens diagnosticados com CaP são considerados de baixo risco de acordo com os critérios de D'Amico⁽⁹⁾.

4.2 Critérios de seleção para Vigilância Ativa

Vários estudos têm sido realizados no sentido de determinar as indicações para VA, havendo uma grande heterogeneidade de critérios de seleção^(9, 10), protocolos de seguimento e indicações para tratamento definitivo⁽²⁾.

Os principais parâmetros utilizados atualmente como critérios de seleção são o PSA, estadio T, a classificação de Gleason e extensão tumoral na biópsia prostática (número de fragmentos positivos e percentagem de envolvimento máximo)^(9, 10). Numa revisão sistemática de 7 grandes coortes de VA, verificou-se que a maioria incluiu como parâmetros um Gleason≤6 (embora alguns utilizassem Gleason≤3+4), baixo estadio tumoral (≤T2a) e PSA<10ng/ml, juntamente com estimativas do volume tumoral a partir da biópsia⁽⁹⁾ (estas com valor demonstrado na previsão da extensão extraprostática da neoplasia em espécimes de prostatectomia⁽⁷⁾). A maior parte não utilizou a idade como critério de seleção⁽⁹⁾.

Vigilância Ativa no Cancro da Próstata – o Estado da Arte

As diferenças nos critérios de seleção resultam, sobretudo, em variações da sua sensibilidade e especificidade, sendo que protocolos mais restritos excluem alguns potenciais candidatos enquanto outros mais abrangentes poderão incluir erradamente doentes sem tumores de baixo risco (em 22 a 33%)^(9, 17).

Alguns estudos, como o de Matoso *et al.*, têm limitado a elegibilidade para VA a doentes com tumores considerados de muito baixo risco de progressão (*very low risk disease*). Para esse efeito, consideraram como critérios de inclusão estadio T1c, com dPSA<0.15ng/ml/cm³, Gleason≤6, com ≤2 fragmentos e ≤50% de envolvimento tumoral⁽¹⁸⁾. A criação de um subgrupo de muito baixo risco justifica-se em múltiplas evidências de que os *outcomes* em VA são significativamente melhores nestes doentes, comparativamente com os casos de baixo risco apenas⁽¹¹⁾. O seguimento foi feito por TR e PSA (livre e total) semianuais, e biópsia anual. O tratamento foi proposto perante progressão patológica ultrapassando os critérios de seleção⁽¹⁸⁾.

Por outro lado, vários protocolos optam por alargar a indicação para VA a doentes com CaP de risco intermédio considerado favorável. É o caso do coorte de Jain *et al.*, onde para além de tumores localizados de baixo risco, foram também selecionados doentes com >70 anos com PSA≤15ng/ml e Gleason≤7 (≤3+4)⁽¹⁹⁾. A inclusão de casos selecionados de risco intermédio apoia-se na evidência de que a sobrevida/mortalidade não diferem significativamente nestes doentes quando abordados por VA *versus* tratamento imediato⁽²⁰⁾.

Encontram-se disponíveis múltiplas *guidelines* para a abordagem do CaP^(2, 12, 21), algumas das quais focadas exclusivamente na estratégia de VA^(13, 22).

De acordo com as *guidelines* de 2016 da *European Association of Urology* (EAU) para o CaP, as quais baseiam a definição de tumores de baixo risco nos critérios de D'Amico, recomenda-se a VA na abordagem de doentes candidatos a tratamento definitivo com os seguintes critérios: esperança de vida >10 anos com tumor cT1-2, PSA≤10ng/ml, score de Gleason na biópsia prostática ≤6 com até 2 fragmentos envolvidos em ≤50%⁽²⁾.

As *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN®) de 2016, para além de definirem tumores de baixo risco segundo os mesmos parâmetros que a EAU, definem ainda um subgrupo de doentes com CaP de muito baixo risco, referente aos casos de tumores estadio T1c, Gleason≤6, com PSA<10ng/ml, dPSA<0.15ng/ml/g e <3 fragmentos positivos na biópsia, com ≤50% de envolvimento tumoral. Além disso,

as normas da NCCN® alargam a possibilidade de inclusão em VA aos doentes com CaP de risco intermédio favorável, sendo considerados para esse efeito os tumores Gleason 7 com predomínio de grau 3 (Gleason \leq 3+4), com <50% de fragmentos positivos e até 1 outro critério de risco intermédio (PSA 10-20ng/ml ou estadio T2b-T2c)^(12, 21).

A *Cancer Care Ontario* (CCO) publicou em 2015 orientações exclusivamente sobre VA no CaP localizado⁽¹³⁾, as quais foram posteriormente revistas e apoiadas na generalidade pela *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)⁽²²⁾. De acordo com estas *guidelines*, a VA está mais uma vez recomendada em tumores localizados (T1-T2), na maioria dos doentes de baixo risco (Gleason \leq 6), podendo também ser considerada em doentes com risco intermédio (Gleason 3+4 com grau 4 em pequeno volume e/ou >75 anos). Nos doentes de baixo risco, recomendam ainda a consideração de outros fatores na indicação para VA (idade, volume tumoral, raça afroamericana e/ou desejo do doente)⁽²²⁾.

No entanto, vários outros critérios não incluídos nos protocolos atuais têm vindo a ser investigados no sentido de se encontrarem parâmetros adicionais que permitam selecionar com maior rigor os doentes com a menor probabilidade de sofrerem progressão tumoral durante o seguimento, diminuindo a incerteza em torno da VA e, assim, permitindo uma melhor aceitação desta estratégia quer pelos doentes, quer pelos clínicos⁽²³⁾. Para esse efeito, consideraram-se parâmetros clínicos, bioquímicos (PSA), histopatológicos (biópsia), imagiológicos e genéticos/genómicos (*novel biomarkers*).

a. Parâmetros clínicos

A implicação de fatores individuais dos doentes - raça, idade, índice de massa corporal (IMC) e história familiar -, na estratificação do risco de progressão do CaP e o seu potencial papel como critérios de seleção para VA têm sido investigados.

Numa revisão sistemática que incluiu 61 publicações⁽¹⁰⁾, os autores referiram a raça (particularmente os afroamericanos) como um fator de risco (FR) individual significativamente associado a progressão do CaP durante VA, nomeadamente por reclassificação na biópsia prostática⁽¹⁰⁾. Um estudo demonstrou que a probabilidade de reclassificação foi particularmente significativa nos casos de CaP de muito baixo risco (quase 3 vezes superior), levando os autores a sugerir a necessidade de critérios de inclusão modificados para VA de pacientes afroamericanos, dado o objetivo desta

estratégia ser o seguimento individualizado dos doentes⁽²⁴⁾. Outras publicações demonstraram a raça como FR de progressão na biópsia confirmatória^(25, 26).

Nesta revisão sistemática⁽¹⁰⁾, foram vários os estudos que demonstraram uma relação significativa entre a idade avançada e o risco de progressão tumoral através da subida do PSA e da reclassificação histológica, embora referindo que esta associação não seja consensual na literatura. Ainda assim, a idade é referida em vários estudos como um fator importante na seleção da estratégia terapêutica em doentes com CaP^(10, 16).

Outros parâmetros, como a história familiar e o IMC, apresentam ainda grande controvérsia como potenciais preditores de risco neste grupo de doentes⁽¹⁰⁾, embora um estudo⁽²⁵⁾ tenha demonstrado o IMC aumentado como um FR para progressão tumoral e necessidade de tratamento deferido. Esta relação pode dever-se a uma diluição do PSA por um maior volume plasmático nos doentes obesos, retardando a deteção das formas mais avançadas de CaP. Contudo, a associação entre obesidade e o risco de progressão, a qual se verifica mesmo para doentes com critérios de inclusão bastante restritos, não está completamente esclarecida⁽²⁵⁾.

Um estudo coorte analisou os parâmetros clínicos e histológicos aquando do diagnóstico de CaP em 4,500 potenciais candidatos a VA com tumores de baixo risco (T1c-T2, Gleason 6), que foram submetidos a prostatectomia radical, com o objetivo de identificar preditores de características patológicas adversas na peça cirúrgica (reclassificação para Gleason ≥ 7 ou $\geq pT3$). Este estudo demonstrou que o risco de classificar erradamente o CaP é maior para valores mais elevados de PSA e quando o tumor é palpável, reforçando a importância do papel do TR no estadiamento e na estratificação do risco de progressão do CaP. Demonstrou-se também que um menor volume prostático estava associado a um maior risco de características patológicas adversas⁽¹⁶⁾.

Baseando-se na análise de potenciais preditores de progressão tumoral em doentes sob VA, vários autores desenvolveram nomogramas que avaliam o risco de evolução do CaP e de necessidade de tratamento definitivo deferido, utilizando como parâmetros o PSA, idade, estadió clínico, grau de Gleason e resultados de biópsias seriadas^(19, 27). No entanto, estes nomogramas carecem de validação externa antes de poderem ser adotados de forma generalizada para determinação do prognóstico e melhor aconselhamento dos candidatos a VA⁽¹⁰⁾.

b. Fatores bioquímicos

Várias medidas do PSA podem ser utilizadas e têm sido investigadas no âmbito da VA, tais como o PSA total, razão PSA livre/PSA total (%PSAI), a sua densidade, velocidade (vPSA) e tempo de duplicação (PSADT) e parâmetros mais recentes como o proPSA e o *Prostate Health Index* (PHI - teste que combina PSA total, PSA livre e [-2]proPSA)⁽¹⁰⁾.

Os autores referem a utilização do PSA quer como critério de inclusão, quer como indicador de progressão e necessidade de intervenção terapêutica como sendo uma falha nos protocolos de VA, dado que a probabilidade do PSA ser elevado durante o seguimento é maior em doentes com valores mais altos aquando do diagnóstico⁽¹⁰⁾. Isto é demonstrado pelo menor número de doentes com progressão tumoral quando se exclui da sua definição a subida do PSA⁽²⁸⁾. Os autores desta revisão concluem que, apesar da literatura sugerir a sua utilidade na indicação para investigação diagnóstica adicional (avaliação clínica, biópsia e/ou RMN), essa utilidade é limitada quando as medidas do PSA são usadas isoladamente, sobretudo nos primeiros anos de VA. Existem dados muito contraditórios no que se refere à capacidade das várias métricas do PSA serem usadas como preditores o risco de progressão do CaP⁽¹⁰⁾.

Nesta revisão da literatura⁽¹⁰⁾, multiplicam-se as publicações que suportam o papel da dPSA como preditor de progressão na biópsia confirmatória^(25, 29) e em biópsias seriadas, destacando-se limiares de >0.15ng/ml/cc aquando do diagnóstico e durante o seguimento como indicadores de necessidade de tratamento definitivo e de progressão do CaP⁽³⁰⁾. Contudo, a dificuldade em precisar o volume prostático através da ecografia transretal afigura-se como uma limitação ao cálculo preciso da dPSA. Por outro lado, estudos que avaliaram a utilidade de medidas de PSA não relacionadas com o volume prostático relataram a dPSA como não preditor da progressão tumoral⁽¹⁰⁾.

Um estudo coorte com 4,500 participantes demonstrou também a dPSA>0,15ng/ml/cm³ aquando do diagnóstico como um preditor de doença mais avançada na peça cirúrgica, em candidatos a VA submetidos a prostatectomia radical, deste modo sublinhando a importância da dPSA como critério de seleção (algo que se verifica apenas numa minoria dos protocolos recentes). Adicionalmente, identificou como preditores parâmetros já discutidos (idade avançada, PSA elevado e estadio T2/doença palpável)⁽¹⁶⁾.

A revisão de Loeb *et al.* revelou também associações significativas entre parâmetros do PSA como %PSAI, PHI e proPSA e a probabilidade de reclassificação do CaP por biópsia em múltiplos estudos, destacando a %PSAI \leq 15% ao diagnóstico como sendo capaz de prever a progressão tumoral no prazo de 1 ano de seguimento, bem como o seu potencial como critério de inclusão em VA. Os valores do PHI, quer de base, quer obtidos durante o seguimento, poderão ter um papel a desempenhar na seleção dos candidatos a VA e na progressão da doença⁽¹⁰⁾. Os autores destacam, ainda, a investigação de Tosoian *et al.*⁽³¹⁾, pela qual se demonstraram os parâmetros de %proPSA, proPSA/%PSAI e PHI (basais e de seguimento) como significativamente mais elevados e de %PSAI significativamente mais baixos em doentes com biópsia revelando progressão tumoral devido a aumento da extensão ou do Gleason tumoral^(10, 31).

c. Fatores histopatológicos

A extensão do CaP na biópsia de diagnóstico, seja por percentagem de envolvimento, comprimento tumoral ou número de fragmentos positivos, está significativamente associada em vários estudos ao risco de progressão tumoral e necessidade de tratamento, bem como à probabilidade do doente ter condições para continuar em VA^(10, 16).

Um coorte recente demonstrou a espessura tumoral >4mm e o somatório da espessura tumoral em todos os fragmentos da biópsia prostática como sendo fortes preditores de características histopatológicas adversas após prostatectomia, sugerindo um papel para a inclusão destes parâmetros nos critérios de seleção. Os autores demonstraram ainda limitações na capacidade de vários protocolos de VA atuais estratificarem o risco do CaP com acuidade em potenciais candidatos a uma abordagem conservadora, com a reclassificação da doença após prostatectomia a ocorrer em mais de um terço dos casos (33 a 45%)⁽¹⁶⁾.

Noutras publicações, foi demonstrado que a deteção de invasão perineural na biópsia prostática de diagnóstico, embora infrequente (8.5% dos homens neste estudo), estava significativamente associada a um risco 4-5 vezes superior de características patológicas adversas nas biópsias confirmatórias, mesmo em casos de doença indolente. Demonstrou-se também o número de fragmentos positivos como preditor significativo de progressão na biópsia confirmatória e indicação para tratamento definitivo^(25, 29).

Vigilância Ativa no Cancro da Próstata – o Estado da Arte

Num estudo coorte, foram selecionados 862 doentes, dos quais 31.3% apresentaram progressão num período de seguimento mediano de 6.4 anos (69% não progrediram). Critérios preditores de progressão aquando do diagnóstico incluíram estadio tumoral (T2), PSA (nomeadamente vPSA>2ng/ml/ano) e percentagem de envolvimento por fragmento na biópsia prostática. Os autores concluíram que o *undersampling* na biópsia de diagnóstico foi o principal fator que determinou a progressão nas biópsias de seguimento, relatando progressão em 23% dos casos aquando da biópsia confirmatória e um tempo mediano até progressão de 1.8 anos, resultados que se multiplicam noutros estudos encontrados na literatura⁽¹⁹⁾.

A técnica de biópsia utilizada tem influência na estratificação do risco do CaP, com uma revisão sistemática relatando uma probabilidade da biópsia de 12 cores subestimar o grau tumoral na ordem dos 20-30%, o que pode resultar numa proposta inadequada destes casos para VA⁽⁹⁾. Outro estudo demonstrou que a reclassificação histológica após prostatectomia era muito menos frequente em doentes com biópsias iniciais mais representativas⁽¹⁶⁾.

As alterações nos parâmetros histológicos de um tumor em biópsias seriadas resultam provavelmente da progressão tumoral com perda de diferenciação em conjunto com *undersampling* da neoplasia no diagnóstico^(9, 19, 32), embora a atualização dos sistemas de classificação patológica e a variabilidade inter-observador poderão também justificar essas alterações⁽¹⁹⁾. Assim, realiza-se a primeira biópsia de avaliação, ou confirmatória, essencialmente com o objetivo de reduzir o *undersampling* na biópsia de diagnóstico e, deste modo, minimizar o risco de subestimar o grau e extensão tumorais⁽⁹⁾. Dall’Era *et al.* referiram a preponderância da realização de biópsias confirmatórias no primeiro ano após biópsia de diagnóstico para evitar *undersampling* do CaP⁽⁹⁾, o que pode ocorrer em até um terço dos doentes⁽³³⁾. A importância da biópsia confirmatória foi também realçada num estudo que revelou que o Gleason após prostatectomia radical era superior ao da biópsia confirmatória apenas em 26% dos casos, contra 65% quando comparado com o Gleason na biópsia de diagnóstico⁽³⁴⁾.

O prognóstico dos doentes em VA é fortemente influenciado pela extensão do CaP nas biópsias confirmatórias⁽¹⁰⁾. Estudos demonstraram que um quarto a um terço dos doentes em VA apresentavam progressão tumoral (reclassificação – *upgrading* -, ou restadiamento - *upstaging*) aquando da realização da biópsia confirmatória, tendo indicação para tratamento definitivo^(10, 25).

d. Fatores imagiológicos

Atualmente, a utilização de técnicas de imagem para a caracterização tumoral e avaliação da progressão do CaP em estadio precoce tem ainda uma aplicabilidade limitada⁽⁹⁾. Os exames imagiológicos poderão vir a ter um impacto importante na seleção e no seguimento de doentes propostos para VA, sendo uma área em investigação⁽⁹⁾.

A maior parte dos homens com CaP de baixo risco têm ecografias transretais normais, não tendo esta técnica um benefício demonstrado para implementação na VA⁽⁹⁾.

O uso da ressonância magnética nuclear (RMN) tem-se revelado promissor na identificação de potenciais candidatos a uma estratégia de VA, tendo como principais vantagens uma melhor definição anatómica e a possibilidade de caracterização funcional. A identificação de extravasamento capsular pelo tumor na RMN poderá prever uma maior probabilidade de progressão do CaP em biópsias de seguimento. A RMN ponderada em difusão (RMNdw) poderá ter vantagens sobre RMN simples na avaliação do CaP⁽⁹⁾.

Numa revisão sistemática de 30 publicações sobre o impacto de novos exames complementares no âmbito da seleção e acompanhamento de doentes em VA⁽³⁵⁾, os autores verificaram que nenhum dos estudos analisados usou a RMN como indicação para o tratamento.

Relativamente à RMN multiparamétrica (RMNmp), concluíram que esta apresenta frequentemente um elevado valor preditivo negativo (VPN) para progressão tumoral, podendo vir a ser implementada como critério para seleção de doentes para VA e para o próprio seguimento, já que pode estar associada a uma redução do número de biópsias de reavaliação necessárias⁽³⁵⁾. Neste sentido, os autores destacam a publicação de Vargas *et al.*⁽³⁴⁾, na qual os achados na RMN endorretal, classificados quanto à presença de tumor numa escala de 5 pontos, apresentaram um VPN de 96-100% e especificidade de 95-100% para reclassificação na biópsia confirmatória. Assim, os autores sugerem que a RMN, quando relatada por radiologistas experientes, pode substituir a biópsia confirmatória num grande número de doentes, podendo ser utilizada como critério de inclusão em VA⁽³⁴⁾. Se validada, a RMNmp pode substituir a necessidade de biópsias de repetição em VA, dado o seu elevado VPN para CaP clinicamente significativo⁽³⁵⁾.

Foi também destacado o estudo de Turkbey *et al.*, no qual foram obtidas RMNmp previamente à realização de prostatectomia radical em doentes com CaP.

Este estudo, cujo objetivo foi avaliar a capacidade da RMNmp para identificar potenciais candidatos a VA, comparando-a com a dos critérios de estratificação de risco convencionais – Epstein, D’Amico e CAPRA –, demonstrou não só que a RMNmp foi superior aos critérios convencionais na identificação adequada dos candidatos a VA, como também melhorou significativamente a sua sensibilidade e precisão, quando combinada com estes⁽³⁶⁾.

A RMN pode ter uma utilidade reduzida quando utilizada em protocolos baseados em biópsias prostáticas com maior número de fragmentos obtidos⁽³⁵⁾.

O valor preditivo positivo da RMN para CaP de alto risco foi relativamente baixo na generalidade dos estudos, o que os autores justificam por um eventual viés de informação levando a mais falsos positivos dado que já é conhecido o diagnóstico de CaP em coortes de VA⁽³⁵⁾.

A percentagem de tumores detetados por RMN varia consideravelmente entre os estudos (50-98%) e as lesões detetadas nem sempre correspondem aos achados patológicos após biópsia ou prostatectomia radical⁽³⁵⁾. Assim, os autores da revisão sugerem a necessidade dos achados imagiológicos serem primeiro confirmados por biópsia guiada e não constituírem indicação imediata para tratamento⁽³⁵⁾.

e. Fatores genéticos/genómicos

Recentemente, vários biomarcadores têm vindo a ser estudados, revelando-se promissores na estratificação do risco de doentes em VA^(10, 35). O PCA3 (gene 3 do cancro da próstata) é um mRNA não codificante altamente específico e significativamente expresso pelo CaP, correlacionando-se com a agressividade tumoral. Um marcador genómico resultante da fusão do gene TMPRSS2 com o fator de transcrição ERG (TMPRSS2:ERG) demonstrou potencial na estratificação do risco do CaP, sendo a alteração genética mais prevalente nesta neoplasia⁽³⁷⁾.

O estudo coorte de Lin *et al.*, que investigou um eventual papel destes biomarcadores como preditores de características histológicas desfavoráveis (maior volume ou grau), reportou uma correlação significativa dos biomarcadores PCA3 e TMPRSS2:ERG com maior agressividade do CaP aquando do início da VA, em análise univariada (mas não em multivariada), demonstrando assim a capacidade destes testes estratificarem o risco do CaP. Contudo, o seu uso em simultâneo revelou uma menor capacidade de prever características de alto risco comparativamente com o PSA isoladamente⁽³⁷⁾.

Vigilância Ativa no Cancro da Próstata – o Estado da Arte

Um estudo recente avaliou a capacidade de biomarcadores secretados pela próstata (*Expressed prostatic secretion - EPS*) serem utilizados para complementar a estratificação de risco segundo as *guidelines* da NCCN para VA em 216 potenciais candidatos⁽³⁸⁾. Foram identificados 2 modelos, um baseado no doseamento dos fatores TMPRSS2:ERG tipo III e tipo IV e outro no volume e quantidade total de EPS RNA recolhido, sendo que ambos incluíram também como variável o PSA sérico. Dentre estes, o segundo modelo produziu uma redução de ~8 vezes do risco de restadiamento e de ~5 vezes do risco combinado de restadiamento e reclassificação do CaP, contribuindo significativamente para limitar a seleção para VA apenas a doentes com baixo risco de progressão tumoral. Assim, a inclusão destes modelos nos critérios de seleção atualmente praticados poderá vir a melhorar significativamente a capacidade de escolher os candidatos adequados para VA. A inclusão do PSA sérico em ambos os modelos realça a sua importância na seleção de doentes para VA⁽³⁸⁾.

No que respeita a estes novos marcadores, a evidência científica existente até agora ainda é limitada, sendo necessários estudos adicionais no sentido de determinar um eventual papel de relevo destes testes^(10, 35, 37). Múltiplos estudos não conseguiram demonstrar o PCA3 e TMPRSS2:ERG como preditores de progressão⁽¹⁰⁾.

Embora haja menos publicações no âmbito de marcadores tecidulares, estes têm também vindo a ser investigados, podendo vir a ser usados no futuro para aprimorar os critérios de seleção e seguimento. A sobre-expressão do fator ERG pelo tecido neoplásico no CaP, identificada por meio de técnicas de imunohistoquímica na biópsia de diagnóstico, foi demonstrado por Berg *et al.* como capaz de detetar candidatos a VA com maior risco de progressão patológica, sendo o ERG um preditor significativo em análise multivariada. Verificou-se um risco cumulativo a 2 anos para progressão tumoral de 58.6% no grupo ERG positivo contra 21.7% no grupo ERG negativo (risco de progressão 2.5-3.1 vezes superior no grupo ERG positivo), pelo que este biomarcador pode ter um papel na estimativa do risco de progressão tumoral quando positivo aquando do diagnóstico. A maior agressividade do CaP associada a este biomarcador pode estar relacionada com a maior expressão de genes proliferativos em tumores ERG positivos⁽³⁹⁾. Este estudo também correlacionou a dPSA com a progressão histopatológica do CaP⁽³⁹⁾.

Como critérios de inclusão, capazes de estratificar o risco do CaP em VA, a revisão de Loeb *et al.* identificou como úteis a dPSA, %PSAI, PHI e a extensão tumoral

na biópsia prostática; fatores como a idade, raça e história familiar também podem vir a ser considerados⁽¹⁰⁾.

Apesar da evidência relativamente à utilidade de marcadores genéticos/alélicos na seleção e seguimento dos doentes ser ainda muito limitada, o uso destes novos biomarcadores e exames na estratificação do risco do CaP pode vir a melhorar significativamente os programas de VA, não só permitindo a inclusão de um maior número de doentes, como também selecionando com maior precisão aqueles com menor risco de progressão e, ao mesmo tempo, aliviando potencialmente a sobrecarga de reavaliações durante o seguimento⁽³⁵⁾.

5. Seguimento em Vigilância Ativa – protocolos e definição de progressão

A definição de progressão tumoral nos doentes seguidos por uma estratégia de VA permanece controversa⁽⁴⁾. Além disso, continua a não haver consenso relativamente ao intervalo de seguimento ideal dos doentes, nem sobre as indicações para iniciar o tratamento definitivo nos candidatos submetidos a estes protocolos⁽²⁾.

5.1 Definição de progressão

A percentagem de candidatos que progridem durante a VA depende largamente da definição de progressão tumoral e dos critérios de seleção utilizados, que na maior parte dos casos corresponde a variações do PSA, aumento do volume ou grau tumoral na biópsia prostática e/ou alterações ao TR (embora alterações ao exame físico sejam pouco prováveis em tumores localizados e de baixo risco). Dada uma melhor caracterização da próstata a cada reavaliação por biópsia, a progressão pode, na verdade, corresponder a reclassificação histológica do CaP^(9, 32).

Perante reclassificação tumoral, extravasando os critérios de seleção do protocolo de VA, os candidatos são propostos para tratamento definitivo⁽⁹⁾. Em geral, esta proposta é feita mediante progressão histológica (aumento do score de Gleason, do número de fragmentos envolvidos ou da percentagem de envolvimento de cada um)^(2, 9). Alguns estudos referem indicação para tratamento perante aumento do T e redução do PSADT (particularmente quando PSADT<3 anos⁽⁹⁾), o que é controverso dado ter sido demonstrada uma fraca correlação entre este último parâmetro e a progressão tumoral em biópsias seriadas⁽²⁾.

Uma sub-análise do primeiro ensaio clínico multicêntrico realizado em doentes sob VA (REDEEM) avaliou os resultados deste estudo com o objetivo de encontrar

potenciais preditores de progressão patológica do CaP⁽³²⁾. Foram incluídos 276 participantes com tumores de baixo risco (T1c-T2a), classificação de Gleason ≤ 6 , biópsia prostática inicial com um total de pelo menos 10 fragmentos e ≤ 3 positivos (com $< 50\%$ de envolvimento por fragmento), PSA ≤ 11 ng/ml e esperança de vida > 5 anos. No REDEEM, definiu-se progressão tumoral como aumento do volume (≥ 4 fragmentos positivos ou $\geq 50\%$ de envolvimento) ou do grau histológico (Gleason ≥ 7) numa biópsia de seguimento (*post-baseline*), verificando-se progressão patológica em 34.1% dos participantes (23.9% na primeira biópsia de seguimento; 10.1% nas seguintes). Destes, 19.6% progrediram em volume, 6.9% em grau e os restantes 7.6% tiveram ambos os tipos de progressão⁽³²⁾. Os autores desta sub-análise identificaram a idade avançada e a dPSA como FR independentes para progressão patológica do CaP, reconhecendo as limitações do seu efeito na prática clínica. Por outro lado, demonstraram que valores seriados do PSA em VA são úteis na deteção de progressão pelo grau histológico mas não pelo volume tumoral⁽³²⁾. A vPSA não foi demonstrada como FR de progressão patológica⁽³²⁾. Quando diagnosticado em homens mais velhos, o CaP tende a progredir mais rapidamente do que em doentes mais jovens, dada a história natural indolente da neoplasia⁽³²⁾.

Todavia, nem todos os casos em que ocorre progressão são submetidos a tratamento imediato, da mesma forma que é feita intervenção terapêutica em doentes sem alterações nas características tumorais. A ansiedade (decorrente do receio de perderem a oportunidade de cura e da incerteza sobre o futuro) é um fator importante na opção pelo tratamento nos doentes seguidos em VA⁽⁹⁾. O tratamento definitivo pode também ser oferecido perante a vontade do doente, o que ocorre em 10-18% dos casos⁽²⁾.

5.2 Protocolos de seguimento

A maior parte dos protocolos de VA procede ao seguimento através da realização seriada do PSA, TR e biópsias prostáticas. No entanto, a heterogeneidade nos protocolos de seguimento é evidente na literatura^(2, 9, 35).

De acordo com as *guidelines* europeias, o protocolo de seguimento deve basear-se em medições seriadas do PSA, bem como toque retal e biópsias prostáticas periódicas. No entanto, não é mencionada a frequência necessária para a reavaliação⁽²⁾.

As normas da NCCN® recomendam a realização de PSA semianual e de TR e biópsia anuais (ou mais frequentemente, se indicado clinicamente), nos grupos de CaP de muito baixo-baixo risco. É também recomendada a obtenção duma biópsia

confirmatória no prazo de 6 meses após o diagnóstico caso a inicial tenha <10 fragmentos ou perante discordância entre os achados clínicos e patológicos. A RMNmp deve ser considerada para excluir a existência de tumor na região anterior perante subida do PSA e biópsias persistentemente negativas⁽¹²⁾.

As *guidelines* da ASCO aconselham como protocolo de seguimento a realização de PSA a cada 3-6 meses, TR anual e biópsias seriadas a cada 2-5 anos após uma primeira biópsia (confirmatória) ecoguiada (de pelo menos 12 fragmentos) entre 6-12 meses após a biópsia de diagnóstico. Exames como a RMNmp e testes genómicos podem ter utilidade para inclusão e monitorização dos doentes, particularmente nos casos de discordância entre os achados ou de CaP de risco intermédio, embora a RMNmp não esteja ainda indicada como substituto da reavaliação por biópsia. O tratamento definitivo deve ser considerado nos doentes com progressão histológica (Gleason \geq 7) e/ou aumento expressivo do volume tumoral⁽²²⁾.

No protocolo utilizado pelo estudo de Jain *et al.*, os doentes foram submetidos a TR e PSA a cada 3 meses durante os primeiros 2 anos, e semestralmente a partir daí; uma biópsia confirmatória foi obtida até 1 ano após o diagnóstico, sendo repetida subsequentemente a cada 3-4 anos⁽¹⁹⁾.

a. Parâmetros clínicos

A realização de TR como parte integrante das reavaliações periódicas da estratégia de VA não foi demonstrada como sendo um preditor de progressão quando são obtidos valores de PSA e biópsias em série. Contudo, continua a ser parte integrante desta estratégia, dado ser um indicador importante para a necessidade de rebiopsar, bem como para o prognóstico e estadiamento clínico caso seja indicado tratamento definitivo⁽⁴⁾.

b. Fatores bioquímicos

Vários parâmetros clínicos têm sido estudados no sentido de encontrar marcadores de progressão tumoral do CaP. A utilização dos níveis séricos de PSA livre e total não tem utilidade na determinação da necessidade de tratamento definitivo em doentes sob VA, devido à enorme variabilidade dos seus valores ao longo do tempo. Por outro lado, o PSADT e a vPSA têm um papel a desempenhar na previsão do risco de progressão. Contudo, vários estudos demonstraram que, no momento em que estes marcadores sinalizam a progressão tumoral, a probabilidade do tratamento

radical ser bem sucedido é baixa, sendo necessários estudos adicionais para determinar o ponto a partir do qual deve ser recomendada a terapêutica definitiva⁽⁴⁾.

De acordo com Dall'Era *et al.*, permanece desconhecido o papel das variações do PSA na previsão da progressão tumoral. A monitorização do PSA em doentes submetidos a VA prende-se com o facto de haver uma associação entre o aumento da vPSA no ano anterior ao diagnóstico e a mortalidade por CaP após o tratamento. A maior parte dos estudos utilizaram um protocolo de medição do PSA a cada 3 meses. Os autores desta revisão concluíram que, isoladamente, mudanças do PSA são insuficientes para motivar o tratamento definitivo durante o seguimento por VA, podendo contudo conduzir à realização mais precoce de uma biópsia prostática. Por outro lado, a subida do PSA sem progressão histológica pode motivar uma intervenção⁽⁹⁾.

Embora múltiplos estudos não demonstrem a vPSA como preditor significativo de progressão tumoral durante VA⁽¹⁰⁾, um novo marcador designado *Contagem de Risco da vPSA (PSAV risk count, PSAVrc)*, foi apresentado como um preditor de progressão em biópsias de seguimento, numa publicação recente⁽³³⁾. Este marcador, definido pelo número de vezes que a vPSA é $>0,14\text{ng/ml/ano}$, revelou que homens com contagens de 2 ou 3 tinham 4 vezes mais risco de progressão tumoral, enquanto a probabilidade desta não ocorrer no ano seguinte de seguimento para contagens ≤ 1 (VPN) era de 91.5%. Assim, os autores sugeriram a eventual utilidade do PSAVrc na redução do número de biópsias necessárias durante o seguimento em VA, particularmente em doentes seguidos há pelo menos 30 meses (2 a 3 anos), ultrapassado assim um período inicial de maior potencial para reclassificação histológica do tumor^(10, 33). Contudo, este estudo incidiu numa população com CaP de muito baixo risco, o que limita a eventual generalização destes resultados a outros potenciais candidatos⁽³³⁾.

Tal como o PSA tende a aumentar ao longo do seguimento, a vPSA também vai aumentando (passando de um crescimento linear a exponencial)⁽³³⁾.

Uma revisão sistemática identificou como preditores mais significativos do comportamento tumoral durante o seguimento a dPSA, PHI e as biópsias de seguimento, podendo a cinética do PSA e a PSAVrc ter algum papel na determinação do risco a curto e a médio prazo, respetivamente⁽¹⁰⁾.

c. Biópsia prostática

Quanto às biópsias prostáticas seriadas, estas são importantes quer para detetar sinais de progressão tumoral, quer para identificar doentes cuja probabilidade de progredir é baixa. A ausência de cancro na primeira repetição da biópsia após o diagnóstico é o principal indicador de uma baixa probabilidade de progressão. O aumento da extensão tumoral ou do *score* de Gleason nessa biópsia, bem como diminuição do PSADT, são bons indicadores para a necessidade de tratamento definitivo em doentes sob VA⁽⁴⁾.

Dado que um dos grandes objetivos desta estratégia é evitar o sobretratamento e a morbilidade que dele resulta, há que considerar o eventual risco de que as avaliações seriadas que a VA implica, nomeadamente através de biópsias prostáticas, possam resultar em morbilidade acrescida. Vários estudos demonstraram que múltiplas biópsias prostáticas podem ter um impacto importante na função erétil de doentes em VA ao longo do tempo^(40, 41), embora a diminuição da função sexual não seja clinicamente significativa nem possa ser completamente individualizada da sua deterioração natural com a idade⁽⁴⁰⁾.

Por outro lado, foi demonstrado um aumento significativo do risco de complicações infecciosas por biópsia prostática quanto maior o número de biópsias prostáticas realizadas previamente (*odds ratio* 1.33), implicando um risco importante de infeção em doentes submetidos a VA, sobretudo por estirpes resistentes⁽⁴²⁾.

d. Exames de imagem

Apesar de não poder ainda ser utilizada isoladamente no seguimento de doentes em protocolos de VA⁽⁴³⁾, a RMNmp revela-se promissora na indicação para tratamento definitivo pelo facto de apresentar um elevado VPN na reclassificação do CaP e por ser particularmente informativa no estadiamento de tumores de localizados na zona anterior da próstata⁽²⁾.

O coeficiente de difusão aparente (ADC) é apontado como um importante preditor de progressão⁽³⁵⁾.

e. Fatores genéticos/genómicos

Uma publicação de Merdan *et al.* revelou um papel promissor dos biomarcadores urinários na decisão sobre a necessidade de se realizarem biópsias de repetição em doentes seguidos em VA, ao demonstrar a capacidade do PCA3 e do

T2:ERG evitarem biópsias desnecessárias e reduzirem o número destes procedimentos durante o seguimento num subgrupo de doentes com PSA persistentemente elevado e biópsias prévias negativas. Os autores relataram reduções no número total de biópsias de 53.2% e 62% quando para sua indicação eram incorporados *cutoffs* de $PCA3 \geq 25$ e $T2:ERG \geq 10$, respetivamente. Contudo, esta indicação foi associada a reduções marginais na sobrevida dos doentes a 10 e 15 anos (<2.1% e <2.5%, respetivamente)⁽⁴⁴⁾.

Um sumário das recomendações para critérios de inclusão e seguimento em protocolos de VA referidas ao longo desta revisão foi elaborado (figura 1), encontrando-se em anexo (I).

6. Impacto da Vigilância Ativa na resposta terapêutica e sobrevida – *outcomes*

Na revisão sistemática de Dall'Era *et al.*, na qual a mediana mais longa para o período de seguimento foi de 6.8 anos, verificou-se que a sobrevida específica do CaP (*disease-specific survival*) e a sobrevida global foram elevadas, com uma mortalidade específica entre 0-1% e uma mortalidade por todas as causas entre 2-21.4%. Até um terço dos doentes recebeu tratamento ao fim de uma mediana de 2.5 anos em seguimento. Na maior parte dos casos, a indicação para tratamento baseou-se em progressão histológica (20-100%) e num PSADT<3 anos (13-48%), com 7-13% a receberem tratamento sem indicação. A biópsia com um mínimo de 12 *cores* é particularmente importante na vigilância da progressão tumoral⁽⁹⁾.

Num estudo coorte com um longo período de seguimento (mediana 6.4 anos), foram avaliados os *outcomes* relativos à indicação para tratamento durante VA, recidiva bioquímica, sobrevida global e CaP-específica. Os autores reportaram uma sobrevida específica a 10 e 15 anos de 98.1% e 94.3%, respetivamente. As percentagens de doentes que permaneceram em seguimento sem necessidade de tratamento definitivo foram de 75.7%, 63.5% e 55% ao fim de 5, 10 e 15 anos, respetivamente. A probabilidade da morte ocorrer por causas não relacionadas com o CaP durante VA foi de 9.2:1, tendo morrido devido à neoplasia apenas 15 (1.5%) dos 913 participantes. Adicionalmente, apenas 13 dos doentes (2.8%) desenvolveram doença metastática, sendo estes achados consistentes com a mortalidade esperada no mesmo grupo de doentes quando submetidos a tratamento definitivo imediato⁽²⁰⁾. Este estudo demonstrou que doentes mais jovens não tinham um risco acrescido de

Vigilância Ativa no Cancro da Próstata – o Estado da Arte

morte atribuível ao CaP. Por outro lado, a mortalidade a 15 anos permaneceu baixa apesar de 25% dos participantes cumprirem os critérios de D'Amico para CaP de risco intermédio, suportando a ideia que estes casos, particularmente em doentes com >70 anos, podem ser considerados candidatos a VA⁽²⁰⁾. A taxa de doentes em VA com recidiva do PSA após indicação para tratamento definitivo foi de 2.8 e 10.2% aos 5 e 10 anos após o diagnóstico, respetivamente, o que é comparável ao verificado em doentes que receberam tratamento definitivo imediato⁽²⁰⁾.

A VA afirma-se, assim, como uma estratégia segura a longo prazo, quando aplicada ao CaP de baixo risco e a casos selecionados de risco intermédio⁽²⁰⁾.

Um estudo recente comparou os resultados de tratamento definitivo imediato *versus* deferido em 678 candidatos a VA⁽⁴⁵⁾. Embora os doentes submetidos a prostatectomia radical imediata tenham tido uma menor probabilidade de características histopatológicas adversas comparativamente com os que realizaram tratamento cirúrgico deferido, esta diferença esbateu-se após emparelhamento pelas características da biópsia pré tratamento, sugerindo que o tratamento deferido não aumenta significativamente o risco de CaP mais agressivo quando comparado com o tratamento imediato. Assim, a prostatectomia radical deferida tem resultados idênticos aos do tratamento cirúrgico imediato⁽⁴⁵⁾.

Conclusão

A VA é uma estratégia viável na abordagem do CaP de baixo risco. A investigação nesta área tem permitido o aperfeiçoamento dos critérios de inclusão e seguimento, apresentando resultados cada vez mais animadores. O futuro desta estratégia passará pelo aperfeiçoamento da estratificação de risco *ad initium* e a progressiva redução da frequência e do nível de invasão do seguimento.

Referências bibliográficas

1. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European Urology*. 2012;61(6):1079-92.
2. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, et al. EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016 8 Março 2016. Available from: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
3. Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate

cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *International Journal of Cancer*. 2015;137(12):2795-802.

4. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*: Elsevier Health Sciences; 2011.

5. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *European Journal of Cancer*. 2015;51(9):1164-87.

6. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(1):23-34.

7. Romero-Otero J, García-Gómez B, Duarte-Ojeda JM, Rodríguez-Antolín A, Vilaseca A, Carlsson SV, et al. Active surveillance for prostate cancer. *International Journal of Urology*. 2015:n/a-n/a.

8. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome Following Active Surveillance of Men with Screen-detected Prostate Cancer. Results from the Göteborg Randomised Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *European Urology*. 2013;63(1):101-7.

9. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, et al. Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *European Urology*. 2012;62(6):976-83.

10. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, Briganti A, Pickles T, Kakehi Y, et al. Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of Clinicopathologic Variables and Biomarkers for Risk Stratification. *European Urology*. 2015;67(4):619-26.

11. Tosoian JJ, John Bull E, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Partin AW, et al. Pathological Outcomes in Men with Low Risk and Very Low Risk Prostate Cancer: Implications on the Practice of Active Surveillance. *The Journal of Urology*. 2013;190(4):1218-23.

12. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate Cancer, 2.2016. 2016 23 Março 2016. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.

13. Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Canadian Urological Association Journal*. 2015;9(5-6):171-8.

14. Lees K, Durve M, Parker C. Active surveillance in prostate cancer: patient selection and triggers for intervention. *Current opinion in urology*. 2012;22(3):210-5.

15. Glass AS, Cooperberg MR, Meng MV, Carroll PR. Role of Active Surveillance in the Management of Localized Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2012;2012(45):202-6.

16. Vellekoop A, Loeb S, Folkvaljon Y, Stattin P. Population Based Study of Predictors of Adverse Pathology among Candidates for Active Surveillance with Gleason 6 Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 2014;191(2):350-7.

17. Iremashvili V, Pelaez L, Manoharan M, Jorda M, Rosenberg DL, Soloway MS. Pathologic Prostate Cancer Characteristics in Patients Eligible for Active Surveillance: A Head-to-Head Comparison of Contemporary Protocols. *European Urology*. 2012;62(3):462-8.

18. Matoso A, Hassan O, Petrozzino F, Rao BV, Carter HB, Epstein JI. Radical Prostatectomy Findings in Men on Active Surveillance: Variable Findings Dependent on Reason for Surgery and Entry Criteria. *The Journal of Urology*. 2015;194(3):685-9.

19. Jain S, Loblaw A, Vesprini D, Zhang L, Kattan MW, Mamedov A, et al. Gleason Upgrading with Time in a Large Prostate Cancer Active Surveillance Cohort. *The Journal of Urology*. 2015;194(1):79-84.

20. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance Cohort of Patients With Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(3):272-7.
21. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016;14(1):19-30.
22. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *Journal of Clinical Oncology*. 2016.
23. Ganz PA, Barry JM, Burke W, Col NF, Corso PS, Dodson E, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference: Role of Active Surveillance in the Management of Men With Localized Prostate Cancer. *Annals of internal medicine*. 2012;156(8):591-5.
24. Sundi D, Faisal FA, Trock BJ, Landis PK, Feng Z, Ross AE, et al. Reclassification Rates Are Higher Among African American Men Than Caucasians on Active Surveillance. *Urology*. 2015;85(1):155-60.
25. Cohn JA, Dangle PP, Wang CE, Brendler CB, Novakovic KR, McGuire MS, et al. The prognostic significance of perineural invasion and race in men considering active surveillance. *BJU International*. 2014;114(1):75-80.
26. Petrelli F, Vavassori I, Cabiddu M, Coinu A, Ghilardi M, Borgonovo K, et al. Predictive Factors for Reclassification and Relapse in Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*. 2016;91:136-42.
27. Iremashvili V, Burdick-Will J, Soloway MS. Improving risk stratification in patients with prostate cancer managed by active surveillance: a nomogram predicting the risk of biopsy progression. *BJU International*. 2013;112(1):39-44.
28. Adamy A, Yee DS, Matsushita K, Maschino A, Cronin A, Vickers A, et al. Role of Prostate Specific Antigen and Immediate Confirmatory Biopsy in Predicting Progression During Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 2011;185(2):477-82.
29. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer Worldwide: The PRIAS Study. *European Urology*. 2013;63(4):597-603.
30. Barayan GA, Brimo F, Bégin LR, Hanley JA, Liu Z, Kassouf W, et al. Factors influencing disease progression of prostate cancer under active surveillance: a McGill University Health Center cohort. *BJU International*. 2014;114(6b):E99-E104.
31. Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z, Isharwal S, Landis P, Elliot DJ, et al. Association of [pro]PSA with Biopsy Reclassification During Active Surveillance for Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 2012;188(4):1131-6.
32. Margel D, Nandy I, Wilson TH, Castro R, Fleshner N. Predictors of Pathological Progression among Men with Localized Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance: a Sub-Analysis of the REDEEM Study. *The Journal of Urology*. 2013;190(6):2039-46.
33. Patel HD, Feng Z, Landis P, Trock BJ, Epstein JI, Carter HB. Prostate Specific Antigen Velocity Risk Count Predicts Biopsy Reclassification for Men with Very Low Risk Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 2014;191(3):629-37.
34. Vargas HA, Akin O, Afaq A, Goldman D, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Magnetic Resonance Imaging for Predicting Prostate Biopsy Findings in Patients Considered for Active Surveillance of Clinically Low Risk Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 2012;188(5):1732-8.
35. van den Bergh RCN, Ahmed HU, Bangma CH, Cooperberg MR, Villers A, Parker CC. Novel Tools to Improve Patient Selection and Monitoring on Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: A Systematic Review. *European Urology*. 2014;65(6):1023-31.

36. Turkbey B, Mani H, Aras O, Ho J, Hoang A, Rastinehad AR, et al. Prostate Cancer: Can Multiparametric MR Imaging Help Identify Patients Who Are Candidates for Active Surveillance? *Radiology*. 2013;268(1):144-52.
37. Lin DW, Newcomb LF, Brown EC, Brooks JD, Carroll PR, Feng Z, et al. Urinary TMPRSS2:ERG and PCA3 in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(9):2442-50.
38. Whelan C, Kawachi M, Smith DD, Linehan J, Babilonia G, Mejia R, et al. Expressed Prostatic Secretion Biomarkers Improve Stratification of NCCN Active Surveillance Candidates: Performance of Secretion Capacity and TMPRSS2:ERG Models. *The Journal of Urology*. 2014;191(1):220-6.
39. Berg KD, Vainer B, Thomsen FB, Røder MA, Gerds TA, Toft BG, et al. ERG Protein Expression in Diagnostic Specimens Is Associated with Increased Risk of Progression During Active Surveillance for Prostate Cancer. *European Urology*. 2014;66(5):851-60.
40. Braun K, Ahallal Y, Sjöberg DD, Ghoneim T, Dominguez Esteban M, Mulhall J, et al. Effect of Repeated Prostate Biopsies on Erectile Function in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 2014;191(3):744-9.
41. Hilton JF, Blaschko SD, Whitson JM, Cowan JE, Carroll PR. The Impact of Serial Prostate Biopsies on Sexual Function in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 2012;188(4):1252-9.
42. Ehdaie B, Vertosick E, Spaliviero M, Giallo-Uvino A, Taur Y, O'Sullivan M, et al. The Impact of Repeat Biopsies on Infectious Complications in Men with Prostate Cancer on Active Surveillance. *The Journal of Urology*. 2014;191(3):660-4.
43. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, Bokhorst LP, Rannikko A, Klotz L, et al. Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance of Prostate Cancer: A Systematic Review. *European Urology*. 2015;67(4):627-36.
44. Merdan S, Tomlins SA, Barnett CL, Morgan TM, Montie JE, Wei JT, et al. Assessment of long-term outcomes associated with urinary prostate cancer antigen 3 and TMPRSS2:ERG gene fusion at repeat biopsy. *Cancer*. 2015;121(22):4071-9.
45. Filippou P, Welty CJ, Cowan JE, Perez N, Shinohara K, Carroll PR. Immediate Versus Delayed Radical Prostatectomy: Updated Outcomes Following Active Surveillance of Prostate Cancer. *European Urology*. 2015;68(3):458-63.

Anexos

Anexo I – Sumário das recomendações para critérios de inclusão e seguimento em Vigilância Ativa

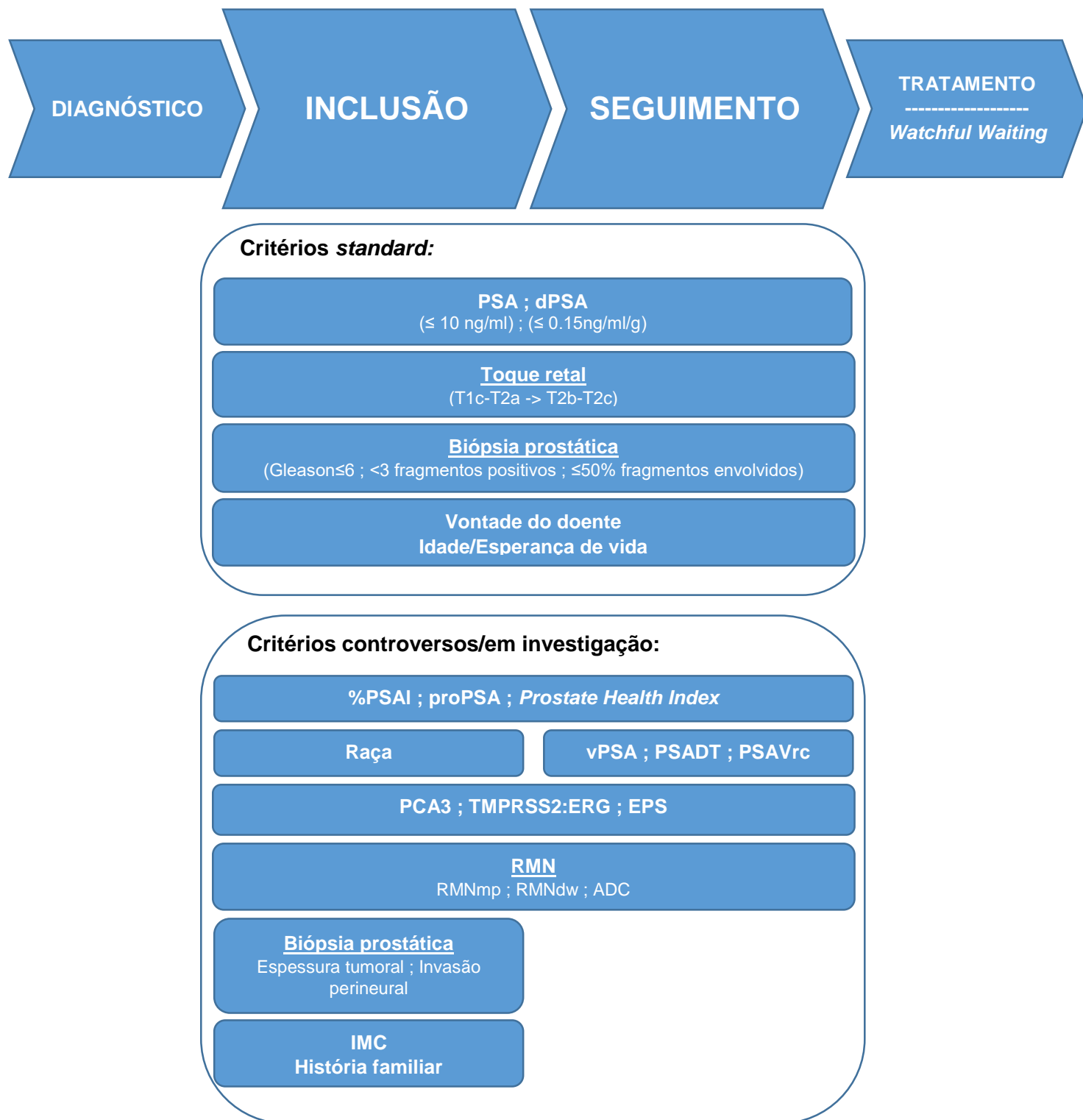


Figura 1: Sumário das recomendações para critérios de inclusão e seguimento em Vigilância Ativa.